

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xuvelex XR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită
Xuvelex XR 750 mg comprimate cu eliberare prelungită
Xuvelex XR 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Xuvelex XR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat filmat de Xuvelex XR 500 mg comprimate filmate conține clorhidrat de metformin 500 mg, echivalent la metformin bază 389,938 mg.

Xuvelex XR 750 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat filmat de Xuvelex XR 750 mg comprimate filmate conține clorhidrat de metformin 750 mg, echivalent la metformin bază 584,907 mg.

Xuvelex XR 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat filmat de Xuvelex XR 1000 mg comprimate filmate conține clorhidrat de metformin 1000 mg, echivalent la metformin bază 779,876 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Xuvelex XR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate de formă rotundă, biconvexe, de culoare alb până la aproape alb, marcate pe o față cu „500” și netede pe cealaltă față. Comprimatele au diametru de aproximativ 12,15 mm.

Xuvelex XR 750 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare alb până la aproape alb, marcate pe o față cu „750” și netede pe cealaltă față. Comprimatele au aproximativ 20,0 mm lungime și 9,6 mm lățime.

Xuvelex XR 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare alb până la aproape alb marcate pe o parte cu „1000” și netede pe cealaltă față. Comprimatele au aproximativ 22,6 mm lungime și 10,6 mm lățime.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când doar regimul alimentar și exercițiile fizice nu asigură un control adecvat al glicemiei. Xuvelex XR poate fi utilizat ca monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale sau cu insulină.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează metformin ca terapie de primă linie, după ce regimul alimentar nu a asigurat un control adecvat al glicemiei, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/minut)

În monoterapie în diabetul zaharat de tip 2 și în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale

- Doza inițială recomandată este de 500 mg o dată pe zi.
- După 10-15 zile, această doză trebuie ajustată în funcție de valoarea glicemiei. O creștere treptată a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă zilnică recomandată este de 2000 mg pe zi.
- Creșterea dozelor trebuie să se realizeze cu câte 500 mg, la interval de 10-15 zile, până la maxim 2000 mg o dată pe zi, în timpul cinei. Dacă nu se realizează controlul glicemiei cu clorhidrat de metformin administrat în doză de 2000 mg o dată pe zi, trebuie să se ia în considerare administrarea de 1000 mg Xuvelex XR de două ori pe zi, ambele doze fiind administrate împreună cu mâncare. Dacă tot nu se realizează controlul glicemic, pacienții pot fi trecuți la administrarea de comprimate cu eliberare imediată care conțin metformin, cu o doză maximă de 3000 mg pe zi.
- La pacienții aflați deja sub tratament cu metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată, se recomandă ca doza inițială de Xuvelex XR comprimate cu eliberare prelungită să fie echivalentă cu doza zilnică de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată. Pentru pacienții tratați cu comprimate cu eliberare imediată care conțin metformin în doze mai mari de 2000 mg pe zi, trecerea la Xuvelex XR comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandată.
- Dacă se intenționează înlocuirea altui medicament antidiabetic, se va întrerupe administrarea acestuia și se va începe administrarea de Xuvelex XR comprimate cu eliberare prelungită, cu dozele menționate mai sus.
- Xuvelex XR 750 mg și Xuvelex XR 1000 mg sunt recomandate la pacienții care sunt deja tratați cu metformin comprimate (cu eliberare prelungită sau imediată).
- Doza de Xuvelex XR 750 mg și Xuvelex XR 1000 mg ar trebui să fie echivalente cu doza zilnică de metformin comprimate (cu eliberare prelungită sau imediată), până la o doză maximă de 1500 mg sau, respectiv, 2000 mg, luate cu cina.

Asociere cu insulină

Asocierea metformin cu insulină se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Doza uzuală inițială recomandată de Xuvelex XR este de un comprimat de 500 mg o dată pe zi, în timpul cinei, iar doza de insulină trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei.

La pacienții tratați cu metformin în asociere cu insulină, doza de Xuvelex XR 750 mg și Xuvelex XR 1000 mg ar trebui să fie echivalente cu doza zilnică de metformin comprimate până la o doză maximă de 1500 mg sau, respectiv, 2000 mg, atunci când sunt luate cu cina, iar doza de insulină trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei.

Vârstnici

Din cauza posibilității existenței unei funcții renale scăzute la persoanele în vârstă, doza de metformin trebuie ajustată după evaluarea funcției renale. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4.).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu la fiecare la 3-6 luni.

RFG (ml/min)	Doza zilnică maximă totală	Considerații suplimentare
60-89	2000 mg	Poate fi avută în vedere reducerea dozei în funcție de diminuarea funcției renale.
45-59	2000 mg	Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4). Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformin este contraindicat.

Copii și adolescenți

În absența datelor clinice disponibile, clorhidratul de metformin nu trebuie utilizat la copii.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, fără a le sfărâma sau mesteca.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum sunt acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut)
- Condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, cum sunt:
 - deshidratare,
 - infecție severă,
 - șoc.
- Boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum este:
 - insuficiență cardiacă decompensată
 - insuficiență respiratorie,
 - infarct miocardic recent,
 - șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale sau de boală cardiorespiratorie sau de sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree sau vărsături severe, febră sau aport redus de lichide), administrarea metforminului trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (cum sunt antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul excesiv de alcool etilic, insuficiența hepatică, diabetul zaharat

insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul apariției simptomelor suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metforminului și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creșterea concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/minut și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor cu potențialul de a altera funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, metformin poate fi utilizat cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale.

Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, metformin este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Administrarea unei substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară a unor substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Metformin trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Intervenție chirurgicală

Metformin trebuie întrerupt la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reluarea nutriției pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să continue să-și respecte regimul alimentar, cu distribuirea eșalonată a carbohidraților pe toată perioada zilei. Pacienții supraponderali trebuie să-și continue regimul alimentar hipocaloric.

Testele uzuale de laborator pentru monitorizarea diabetului trebuie efectuate periodic.

Metforminul poate reduce concentrația plasmatică de vitamină B12. Riscul de scădere a concentrației de vitamină B12 crește cu creșterea dozei de metformin, durata tratamentului, și/sau la pacienți cu factori de risc cunoscuți că provoacă deficiența de vitamină B12. În cazul unei suspiciuni de deficiență de vitamină B12 (așa cum sunt anemia sau neuropatia), trebuie monitorizată concentrația plasmatică de vitamina B12. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficiența de vitamină B12. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, și este asigurat un tratament adecvat, în acord cu ghidurile curente de practică, pentru deficiența de vitamină B12

În cazul administrării în monoterapie, metforminul nu determină niciodată hipoglicemie, totuși, este necesară precauție în cazurile în care se administrează în asociere cu insulină sau alte antidiabetice orale (de exemplu, sulfoniluree sau meglitinide).

Învelișul comprimatelor pot fi prezent în materiile fecale. Pacienții trebuie informați că acest lucru este normal.

Xuvelex XR conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Metformin trebuie întrerupt înainte de procedura imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluat decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

Asocieri care necesită precauții pentru utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamente cu activitate hiperglicemică intrinsecă (spre exemplu, glucocorticoizi (administrați pe cale sistemică și locală) și simpatomimetice))

Glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, în special la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de metformin trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu celălalt medicament și la întreruperea acestuia.

Transportori de cationi organici (OCT)

Metformin este un substrat al ambilor transportori OCT1 și OCT2.

Administrarea concomitentă de metformin cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamil) - poate reduce eficacitatea metforminului
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicină) - poate crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminului
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) - poate scădea eliminarea renală a metforminului și, astfel, poate duce la o creștere a concentrației plasmatică a metforminului.
- Inhibitori ai OCT1 cât și OCT2 (cum ar fi crizotinib, olaparib) - poate modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Prin urmare, se recomandă precauție, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformin, deoarece concentrația plasmatică de metformin poate crește. Dacă este necesar, ajustarea dozei de metformin poate fi luată în considerare, deoarece inhibitorii / inductorii OCT pot modifica eficacitatea metforminului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Hiperglicemia necontrolată în faza periconcepțională și în timpul sarcinii se asociază cu un risc crescut de malformații congenitale, avort, hipertensiune indusă de sarcină, preeclampsie și mortalitate perinatală. Este important ca glicemia să fie menținută la un nivel cât mai aproape de normal pe durata sarcinii, pentru a reduce riscul de evenimente cauzate de hiperglicemie la mamă și făt.

Metformin traversează placenta în concentrații care pot fi la fel de mari precum cele materne.

Un număr mare de date la gravide (mai mult de 1000 de sarcini expuse duse la termen) colectate dintr-un studiu de cohortă retrospectiv și din date publicate (meta-analize, studii clinice și registre) nu indică un risc crescut de malformații congenitale sau toxicitate fetală/neonatală după expunerea la metformin în faza periconcepțională și/sau în timpul sarcinii.

Sunt disponibile date limitate și neconcludente cu privire la efectul metforminului asupra evoluției pe termen lung a greutateii copiilor expuși la metformin în perioada fetală. Metforminul nu pare să afecteze dezvoltarea motorie și socială până la vârsta de 4 ani a copiilor expuși la metformin în perioada sarcinii, cu toate că datele despre evoluția pe termen lung sunt limitate.

Dacă este necesar din punct de vedere clinic, în timpul sarcinii și în faza periconcepțională poate fi luată în considerare utilizarea metforminului, ca tratament adăugat sau ca o alternativă la tratamentul cu insulină.

Alăptarea

Metformin se excretă în laptele uman. Nu au fost observate reacții adverse la nou-născuții/copii alăptați. Totuși, deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu metformin. Decizia întreruperii alăptării trebuie să aibă în vedere beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitatea

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformin în doze de până la 600 mg/kg și zi, care reprezintă de aproximativ trei ori doza maximă recomandată la om, pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

Unele studii clinice sugerează că metforminul poate intensifica ovulația la femei cu sindrom de ovar polichistic (SOPC). Totuși, până la această dată, nu există dovezi că metforminul crește numărul de sarcini duse la termen la femeile cu SOPC.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metformin utilizat în monoterapie nu determină hipoglicemie și, de aceea, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie dacă utilizează metformin în asociere cu alte medicamente antidiabetice (de exemplu, sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

În datele obținute după punerea pe piață și în studiile clinice controlate, evenimentele adverse raportate la pacienții tratați cu metformin comprimate cu eliberare prelungită au fost similare cu cele raportate la pacienții tratați cu clorhidrat de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată, din punct de vedere al manifestărilor și severității.

La inițierea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și pierdere a apetitului alimentar, care dispar spontan în majoritatea cazurilor.

Următoarele reacții adverse pot să apară în timpul tratamentului cu metformin.

Frecvențele de apariție sunt definite după cum urmează: foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10000$, mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare $< 1/10000$, cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezente în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente

- Scădere/deficit de vitamina B12 (vezi pct. 4.4)

Foarte rare

- Acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

- Modificare a gustului.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente

- Tulburări gastro-intestinale cum sunt greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai adesea la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor se rezolvă spontan. O creștere lentă a dozei poate îmbunătăți toleranța gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare

- Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită, care s-au remis la întreruperea tratamentului cu metformin.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare

- Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La administrarea de doze de clorhidrat metformin de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși în asemenea circumstanțe au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul cu metformin sau prezența unor factori de risc pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și necesită internarea pacientului. Cea mai eficace metodă de eliminare a lactatului și a metforminului o constituie hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: : antidiabetice orale; biguanide; codul ATC: A10BA02.

Metformin este o biguanidă cu efecte de scădere a glicemiei, scăzând concentrația plasmatică bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția de insulină și de aceea nu determină hipoglicemie.

Mecanism de acțiune

Metforminul poate acționa prin trei mecanisme:

- i. diminuarea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei
- ii. în mușchi, prin creșterea moderată a sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- iii. întârzierea absorbției glucozei la nivel intestinal.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra glicogen-sintetazei.

Metformin crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori membranari ai glucozei (GLUT).

Efecte farmacodinamice

În studii clinice, utilizarea de metformin a fost asociată fie cu stabilizarea greutateii corporale, fie cu o scădere modestă în greutate.

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformin are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung, după administrarea de doze terapeutice: metformin reduce valoarea colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor plasmatic. Formularea cu eliberare prelungită nu a demonstrat o acțiune similară, posibil din cauza administrării vespérale, dar poate determina o creștere a trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glucozei sanguine la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu metformin cu eliberare imediată ca terapie de primă linie după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin, după eșecul utilizării exclusive a regimului alimentar, a indicat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut pentru orice complicație asociată diabetului zaharat, în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1000 pacient-ani), comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar (43,3 evenimente/1000 pacient-ani), $p = 0,0023$, și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1000 pacient-ani), $p = 0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate asociată diabetului zaharat: metformin 7,5 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 12,7 evenimente/1000 pacient-ani, $p = 0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformin 13,5 evenimente/1000 pacient-ani, comparativ cu utilizarea exclusivă a regimului alimentar 20,6 evenimente/1000 pacient-ani, ($p = 0,011$), și comparativ cu grupurile combinate tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1000 pacient-ani ($p = 0,021$)
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1000 pacient-ani, utilizarea exclusivă a regimului alimentar 18 evenimente/1000 pacient-ani, ($p = 0,01$).

Pentru cazurile utilizării de metformin ca a doua linie de terapie în asociere cu o sulfoniluree nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul zaharat de tip 1, s-a utilizat asocierea metformin și insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost stabilit.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a comprimatului cu eliberare prelungită, absorbția metforminului este semnificativ întârziată, comparativ cu administrarea de comprimate cu eliberare imediată, cu un T_{max} de 7 ore (T_{max} pentru comprimatul cu eliberare imediată este 2,5 ore).

La starea de echilibru, la fel ca în cazul administrării de comprimate cu eliberare imediată, C_{max} și ASC nu cresc proporțional cu doza administrată. După administrarea orală a unei doze unice de 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, ASC este similară cu cea observată după administrarea de două ori pe zi a unei doze de 1000 mg metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Variabilitatea între subiecți în privința C_{max} și ASC în cazul administrării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este comparabilă cu cea observată în cazul utilizării de metformin sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Când comprimatul cu eliberare prelungită este administrat în condiții de repaus alimentar, ASC scade cu 30% (atât C_{max} cât și T_{max} nu sunt influențate).

Absorbția medie a metforminului din comprimatele cu eliberare prelungită este aproape neafectată de compoziția mesei.

Nu s-a observat acumulare după administrarea de doze repetate de până la 2000 mg de metformin sub formă de comprimate cu eliberare prelungită

După administrarea orală a unei doze unice de 1500 mg clorhidrat de metformin comprimate cu eliberare prelungită de 750 mg, se atinge o concentrație plasmatică medie de 1193 ng/ml, pentru o durată medie de 5 ore și un interval de 4 până la 12 ore.

La doza de 1500 mg administrată à jeun și după masă la voluntari sănătoși, comprimatele de clorhidrat de metformin 750 mg cu eliberare prelungită s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele de clorhidrat de metformin 500 mg cu eliberare prelungită în ceea ce privește C_{max} și ASC.

După masă, administrarea în doză unică a unui comprimat de clorhidrat de metformin 1000 mg cu eliberare prelungită, se atinge o concentrație plasmatică de 1214 ng/ml după o durată medie de 5 ore (interval de 4 până la 10 ore).

La doza de 1000 mg administrată à jeun și după masă la voluntari sănătoși, comprimatele de clorhidrat de metformin 1000 mg cu eliberare prelungită s-au dovedit a fi bioechivalente cu comprimatele de clorhidrat de metformin 500 mg cu eliberare prelungită în ceea ce privește C_{max} și ASC.

Administrarea după masă a comprimatului de 1000 mg cu eliberare prelungită. ASC crește cu 77% (C_{max} crește cu 26% și T_{max} este ușor prelungit cu aproximativ 1 oră).

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metforminul se repartizează în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție. Volumul mediu de distribuție (V_d) a variat între 63-276 l.

Metabolizare

Metforminul este excretat sub formă nemodificată în urină. Nu s-au identificat metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este > 400 ml/minut, indicând faptul că metforminul se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și astfel timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformin în plasmă.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate și nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la metformină pentru acest subgrup de pacienți comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. De aceea adaptarea dozei trebuie efectuată pe considerații clinice de eficacitate/ tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice referitoare la metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de evaluare a siguranței farmacologice, toxicității după doze repetate, genotoxicității, potențialului carcinogen și toxicității asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă K-90F
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Carboximetilceluloză sodică 2500-3500 mPa.s
Hipromeloză 100000 cPs
Celuloză microcristalină (Ceolus KG-1000)
Stearat de magneziu

6.2 INCOMPATIBILITĂȚI

Nu este cazul.

6.3 PERIOADA DE VALABILITATE

3 ani.

6.4 PRECAUȚII SPECIALE PENTRU PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 NATURA ȘI CONȚINUTUL AMBALAJULUI

Xuvelex XR 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt disponibile în benzi cu blistere [Film rigid de PVC, îmbrăcat în PVdC 90gsm Pharma Grade (transparent) și Folie de Aluminiu] a 20, 30, 60, 90 comprimate.

Xuvelex XR 750 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt disponibile în benzi cu blistere [Film rigid de PVC, îmbrăcat în PVdC 90gsm Pharma Grade (transparent) și Folie de Aluminiu] a 20, 30, 60, 90 comprimate.

Xuvelex XR 1000 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimatele sunt disponibile in benzi cu blistere [Film rigid de PVC, îmbrăcat în PVdC 90gsm Pharma Grade (transparent) și Folie de Aluminiu] a 10, 30, 60, 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14861/2023/01-04
14862/2023/01-04
14863/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023